

Glaszusammensetzungen als antimikrobieller Zusatz für Dentalmaterialien

Die Erfindung betrifft antimikrobielle Zusätze für Materialien zur Zahnrestauration, beispielsweise antimikrobielle Zusätze für Dentalgläser sowie antimikrobielle Materialien zur Zahnrestauration, sogenannte antimikrobielle Dentalgläser. Die Materialien zur Zahnrestauration umfassen insbesondere Materialien zur Zahnfüllung, wobei die Materialien zur Zahnfüllung z.B. Glasionomerzement, Komposite oder Kompomer umfassen. Des Weiteren werden unter Materialien zur Zahnrestauration auch Zusätze, insbesondere antimikrobielle Zusätze, in Beschichtungs- oder Verblendmaterialien für keramische Dentalstrukturen sowie Dentalgläser verstanden. Dentalgläser sind beispielsweise in der DE 4323143 C1 offenbart, deren Offenbarungsgehalt vollumfänglich in den der vorliegenden Anmeldung mitaufgenommen wird.

Bei diesen antimikrobiellen Zusätzen handelt es sich um antimikrobielle und/oder desinfizierende Glaszusammensetzungen oder Glaskeramiken.

Die Glaszusammensetzungen werden bevorzugt als Pulver, Fasern, Flakes oder Kugeln zugegeben.

Die Verwendung derartiger antimikrobieller Zusätze findet insbesondere im Bereich der Materialien zur Zahnfüllung statt.

Die Materialien zur Zahnfüllung sind nach Journal de l'Association dentaire canadienne, Okt. 1999, Vol. 65, N° 9, p 500-504 in drei Klassen eingeteilt, Glasionomerzemente, Komposite und Kompomere aber nicht auf diese Klassen beschränkt. Dem Fachmann sind weitere Zahnfüllmaterialien bekannt, die hier ebenfalls eingesetzt werden können.

Der oben genannte Artikel wird vollumfänglich in den Offenbarungsgehalt der vorliegenden Anmeldung mitaufgenommen.

Gemäß Journal de l'Association dentaire canadienne, Okt. 1999, Vol. 65, N° 9, S. 500-504 vereinen Komposite als Materialien zur Zahnfüllung zwei unterschiedliche Materialien, die gemeinsam, beispielsweise als Mischung, Eigenschaften entwickeln, die jedes Material für sich alleine nicht besitzt. Komposite, wie sie aus dem Stand der Technik bekannt sind, umfassen eine Harz-Matrix und verschiedene anorganische Füllstoffe.

Die Harz-Matrix eines Komposites besteht aus einer Mischung unterschiedlicher Monomere, die je nach Mengenverhältnis in Verbindung mit Art und Mischung der Füllstoffe unterschiedliche Eigenschaften- bzw. Eigenschaftsabstufungen ergeben.

Die Harz-Matrix besteht in der Hauptsache aus den Acrylat-Monomeren PMMA (Polymethylmethacrylat), TEGDMA (Triethylenglycoldimethacrylat) und BIS-GMA (Bisphenol Glycidylmethacrylate Komposit). Derartige Harzsysteme sind oft lichtaushärtbar. Weitere Bestandteile der Harz-Matrix sind häufig Beschleuniger, Verzögerer, Stabilisatoren, Initiatoren. Es sind auch chemisch aushärtbare Systeme bekannt.

Als Füllstoffe eines Komposites finden hauptsächlich Gläser, (Glas)-Keramik, Quarz, Sol-Gel-Materialien und Aerosile Verwendung.

Der Füllstoff wird in die Matrix eingebettet, um das physikalische und chemische Verhalten des Verbunds, also des Komposites, zu steuern. Die Füllstoffe verbessern insbesondere die Polymerisationsschrumpfung und verbessern beispielsweise die mechanischen Eigenschaften, wie E-Modul, Biegefestigkeit, Härte und Abrasionsfestigkeit.

Die Aushärtung des Materials erfolgt durch chemische Reaktionen, angestoßen durch das Mischen verschiedener Komponenten, Licht oder Wärme. Unter dem Einfluss von Licht, beispielsweise Licht einer UV-Lampe, einer Halogen-Lampe, einer Plasma-Lampe oder einer LED-Lampe (Licht emittierenden Diode),

insbesondere einer LED, die Wellenlängen im Blauen emittiert, und im Zusammenspiel mit Zusatzstoffen werden reaktive Radikale gebildet. Diese Radikale setzen beispielsweise eine Kettenreaktion in Gang, bei der die Monomere des Matrixmaterials, z.B Bis-GMA, über ein radikalisches Zwischenprodukt zu immer längeren Kettenmolekülen zusammengesetzt werden und der Kunststoff so aushärtet. Bei dem Prozess handelt es sich also um eine „radikalische Polymerisation“. Bei der radikalischen Polymerisation lagert sich das Zwischenprodukt beispielsweise an die Kohlenstoffdoppelbindung eines weiteren Monomers an. Dadurch entsteht wieder ein Radikal usw., so dass eine Kettenreaktion eintritt.

Weiterhin ist es bevorzugt, dass die Füllstoffe des Komposites nicht erkennbar sind, was eine möglichst gute Anpassung der Brechungsindexe des ausgehärteten Harzes und des Füllstoffes erfordert. Vorteilhaft ist auch eine möglichst kleine Korngröße des Füllstoffes, die ~~und~~ wiederum die Polierbarkeit der gesamten Füllung, d.h. des Komposites, verbessert. Dafür sind die Partikel mit Korngrößen kleiner als 100 μm , bevorzugt kleiner 50 μm , ganz besonders bevorzugt kleiner 10 μm , geeignet. Unterschreitet die Partikelgrösse einen Wert kleiner als 2 nm, bevorzugt kleiner als 5 nm, besonders bevorzugt kleiner als 10 nm, so sind die mechanischen Eigenschaften der Komposite zu schwach.

Bei den Füllstoffen ist es auch möglich, Mischungen von Partikeln unterschiedlicher Grösse zu benützen, beispielsweise ein Pulver mit einer mittleren Korngrösse im nm-Bereich und ein Pulver mit einer mittleren Korngrösse im Bereich von μm . Mit einer solchen Mischung können die Polierbarkeit und die mechanischen Eigenschaften des Komposites erhöht werden.

Die Komposite gemäß dem Stand der Technik weisen eine geringe Polymerisationsschrumpfung auf. Ist die Polymerisationsschrumpfung zu hoch, so würden hohe Spannungen zwischen Zahnwand und Füllung auftreten. Bei zu großer Polymerisationsschrumpfung kann im Extremfall sogar eine Zahnwand brechen. Ist die Adhäsion zwischen Füllung und Zahnwand schlecht und/oder

schrumpft das Material zur Zahnfüllung zu stark, so kann es zur Bildung von Randspalten kommen, was in der Folge wieder zu Sekundärkaries führen kann. Zur Zeit erhältliche handelsübliche Materialien schrumpfen um ca. 1,5-2%.

5 Insbesondere für Anwendungen im Frontzahnbereich weisen die Komposite, eine Farbe und Transluzenz auf, so dass der Komposit nicht von der umgebenden gesunden Zahnschubstanz unterscheidbar ist. Deshalb ist das Material im wesentlichen farblich an die gesunde Zahnschubstanz angepasst und die Transluzenz entspricht im wesentlichen der eines natürlichen Zahns.

10

Betreffend die mechanischen Eigenschaften ist es vorteilhaft, wenn die bruchmechanischen Eigenschaften so sind, dass die Füllung bei Kauvorgängen nicht zu stark verschleißt und andererseits der gegenüberliegende Zahn nicht geschädigt wird.

15

Betreffend die thermische Ausdehnung des Komposites ist es vorteilhaft, wenn diese weitgehend der thermischen Ausdehnung der Zahnschubstanz angepasst ist.

20

Betreffend die chemische Beständigkeit des Komposites ist dieser so ausgebildet, dass der Komposit gegen basische Angriffe eine ausreichende Stabilität besitzt.

25

Des Weiteren weist der Komposit, eine Röntgenopazität auf, so dass die Füllung im Röntgenbild vom gesunden Zahn und etwaigem Sekundärkaries unterscheidbar ist.

30

Betreffend die Rheologie ist das Harz vorteilhafterweise thixotrop, d.h. unter Ausübung von Druck nimmt die Viskosität ab, danach wieder zu. Dieses Verhalten ist deswegen von Vorteil, da das Harz aus Kartuschen in die Cavität eingefüllt werden muss, andererseits aber auch vor der Aushärtung möglichst formstabil sein muss.

Der Begriff Glasionomierzement ist in der ISO 7484 definiert, deren Offenbarungsgehalt vollumfänglich in die vorliegende Anmeldung mitaufgenommen wird.

5 Als Glasionomierzement sind beispielsweise wässrige Poly-(Carbonsäure)-Zement-Zusammensetzungen bekannt und werden bereits in der Zahnheilkunde eingesetzt. Glasionomierzemente umfassen ein Polymer, das freie Carbonsäuregruppen, typischerweise ein Homo- oder Co-Polymer einer Acrylsäure, enthält und ein Ionen freisetzendes Glas, wie zum Beispiel ein
10 Calcium-Aluminiumfluorosilicatglas.

Glasionomierzemente bilden sich über eine Säure-Basen-Reaktion in wässriger Lösung. In Gegenwart von Wasser setzt das Glas polyvalente Metallionen, wie zum Beispiel Aluminium- und Calcium-Ionen, frei. Diese dienen zur Vernetzung
15 des Polymers. So wird eine starre gelatineartige Struktur erhalten. Zur gleichen Zeit reagiert das Material im Glas mit Wasser und bildet Kieselsäure. Als Ergebnis dieser Gel bildenden Reaktion bildet sich ein Zement, der für Dentalanwendungen geeignet ist.

20 Da Glasionomierzemente spröde und wenig elastisch sind, ist deren Verwendung aufgrund der unzureichenden mechanischen Eigenschaften sehr beschränkt. Um die mechanischen Eigenschaften von Glasionomierzementen zu verbessern, ist es beispielsweise bekannt, die Matrix zu modifizieren. Hierzu wurden entweder ungesättigte Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindungen auf ein Polyalkanoat-Grundgerüst
25 aufgepfropft oder (Di)Methacrylatmonomer(e) in die Zusammensetzung einbezogen oder beides wurde durchgeführt. Ungesättigte Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindungen ermöglichen eine kovalente Vernetzung der Matrix über eine radiakliche Polymerisation (chemisch oder durch Lichtstrahlen). Eine kovalent vernetzte Matrix verbessert deutlich die mechanischen Eigenschaften
30 des abgebundenen Zements. Dieser Zement wird vom Zahnmark gut vertragen. Jedoch traten Probleme hinsichtlich der Biokompatibilität auf, da unerwünschter Weise Harzkomponenten freigesetzt werden können, wie Hydroxyethylmethacrylat

oder HEMA. Diese Verbindungen sind als Harz-modifizierte Glasionomerzemente (resin-modified glass ionomer cements, RMGICs) bekannt, obwohl ihre Struktur besser als Harz-modifizierte Glas-Polyalkanoat-Zemente beschrieben werden würde. Diese RMGICs sind auf Wasserbasis, eine Säure-Base-Reaktion ist der Hauptabbindemechanismus und sie behalten dabei ihre Fähigkeit über die Carboxylgruppen der Polyalkanoat-Komponente an hartes Zahngewebe zu binden. Ihre Fluorid-Freisetzung ist ähnlich zu den GICs.

Weiterhin bekannt sind polymerisierbare Zemente, wie sie zum Beispiel in EP-A-0219058 beschrieben werden und unter der Bezeichnung „Kompomer“ und „kunststoffverstärkter Glasionomerzement“ bekannt sind.

Bei dem kunststoffverstärkten Glasionomerzement-Kompomer handelt es sich um ein Material, das die Vorzüge eines Kompositwerkstoffes (die Silbe „Komp“ im Namen) und die eines Glasionomeren (die Silbe „omer“ im Namen) miteinander vereint. Das Material umfasst Dimethylmetacrylat-Monomere mit zwei Carboxylgruppen und ein Füllmaterial, das im wesentlichen ein ionenabgebendes Glas ist. Das Verhältnis der Carboxylgruppen zu den Kohlenstoffatomen des Rückgrates beträgt 1:8. Die Zusammensetzung ist wasserfrei und das ionenabgebende Glas ist teilweise silanisiert, um eine Bindung mit der Matrix sicherzustellen. Diese als Kompomer bezeichneten Materialien binden über eine radikalische Polymerisation ab, können aber nicht an hartes Zahngewebe binden und weisen eine beträchtlich niedrigere Fluorid-Freisetzung als Glasionomerzemente auf.

Sie haben einen niedrigeren elastischen Biegemodul, eine niedrige Biege-, Druck- und Bruchfestigkeit und geringe Härte. Die Kompomere sind einsetzbar als Kleber in der Kieferorthopädie, als Amalgam-Bonding-System und im Bereich der Veterinärmedizin. Da diese Materialien nicht über eine Säure-Base-Reaktion abbinden und auch nicht an hartes Zahngewebe binden, sollten diese eigentlich nicht als Glasionomerzemente klassifiziert werden, da sie ein völlig anderes Material darstellen.

Ferner werden Kompomere häufig nicht ganz richtig als „hybride Glasionomeren“, „lichtgehärtete GICs“, oder auch „Harz-modifizierte Glasionomere“ bezeichnet, d.h. genauso wie die tatsächlichen „Harz-modifizierten Glasionomere“. Auch der Begriff „Polysäuremodifizierte Kompositharze“ ist gebräuchlich.

Für alle Arten von Materialien zur Zahnfüllung, wie insbesondere Glasionomere, Komposite und Kompomere gilt, dass sie als Füll- oder Zuschlagstoffe neben den inerten oder reaktiven Dentalgläsern als weitere Füllstoffe Aerosile, bspw. pyrogene Kieselsäure enthalten können, die zur Einstellung der Rheologie eingesetzt werden. Die Aerosile haben im Gegensatz zu den gemahlenden Glaspulvern sphärische Form und Partikelgrößen von ca. 50 - 300 nm.

Als weitere Füllstoffe können Pigmente zur Einstellung der Zahnfarben enthalten sein, sowie Stoffe zum Erreichen der Röntgenopazität. Derartige Stoffe sind beispielsweise BaSO_4 , ZrO_2 , YbF_3 .

Auch Sol-Gel-Materialien, wie z. B. Zr-Silikate, die Röntgenopazität aufweisen, sind als Füllmaterial denkbar.

Des Weiteren können organische Fluoreszenzfarbstoffe zur Nachbildung der Fluoreszenzeigenschaften des natürlichen Zahnes vorgesehen sein.

Nachteilig an den bekannten Materialien im Bereich der Zahnheilkunde, insbesondere den Glasionomerzementen, den Kompositen und den Kompomeren war, dass sie keine antimikrobielle Wirkung aufweisen und somit vor antimikrobiell ausgelösten Zahnerkrankungen wie beispielsweise Sekundärkaries, Wurzelentzündungen oder Parodontose nicht ausreichend schützen.

Die antimikrobielle, entzündungshemmende und wundheilende Wirkung von Gläsern, insbesondere hieraus hergestellten Glaspulvern ist aus nachfolgenden

Schriften bekannt geworden, deren Offenbarungsgehalt vollumfänglich in die vorliegende Anmeldung miteingeschlossen wird:

WO 03/018496

5 WO 03/018498

WO 03/018499

Die WO03/018496 und die WO03/018499 zeigen ein entzündungshemmendes und wundheilendes Silicatglaspulver.

10

Aus der WO 03/018498 ist antimikrobielles, entzündungshemmendes Glas und Glaspulver bekannt geworden, das in der Glaszusammensetzung mehr als 10 ppm Iod enthält. Aus WO 02/072038 und EP-A-1365727, deren Offenbarungsgehalt vollumfänglich in die vorliegende Anmeldung mitaufgenommen wird, ist die Verwendung von Alkali-Erdalkaligläsern ohne Ag, Zn, Cu in Dentalmaterialien bekannt.

15

Aufgabe der Erfindung ist es, die Nachteile des Standes der Technik zu überwinden und insbesondere Zusätze für Dentalmaterialien bereitzustellen, die eine antimikrobielle und desinfizierende, entzündungshemmende und wundheilende Wirkung besitzen.

20

Gelöst wird die Aufgabe gemäß den unabhängigen Ansprüchen. Vorteilhafte Weiterbildungen sind Gegenstand der Unteransprüche.

25

In einer besonders bevorzugten Ausführungsform fungieren die antimikrobiellen Zusätze, die im folgenden auch als antimikrobielle Dentalglaspulver bezeichnet werden, selbst als Glasionomere, d.h. sie besitzen neben der antimikrobiellen Wirkung noch die Funktion als Initiator für eine Polymerisation von Monomeren zu dienen bzw. stellen die für die Aushärtreaktion zu einem Glasionomermazement notwendigen Ionen, bspw. die Ca^{2+} -, Al^{3+} -Ionen, zur Verfügung. Beispielsweise bewirkt die Auslaugung von Ca^{2+} -, Al^{3+} -Ionen zusammen mit z. B. den

30

Polycarbonsäuren der Kunststoffe des Zementes die Aushärtung. Es handelt sich also in diesem Fall um reaktive antimikrobielle Dentalglaspulver.

5 In einer alternativen Ausführungsform hat das antimikrobielle Glas selbst keine Ionomereneigenschaften, sondern fungiert als Zuschlagmaterial, das die antimikrobielle Wirkung zur Verfügung stellt. Es handelt sich also um ein inertes antimikrobielles Dentalglaspulver, wie es beispielsweise in Kompositen eingesetzt wird. Wird das antimikrobielle Dentalglaspulver lediglich als Zuschlagstoff, also als
10 inertes antimikrobielles Dentalglaspulver eingesetzt, so kann die Polymerisation der Monomere beispielsweise durch Licht z. B. UV-Strahlung oder Wärme erreicht werden.

15 In einer weitergebildeten Ausführungsform ist das inerte oder auch das reaktive antimikrobielle Dentalglaspulver derart ausgestaltet, dass der Schrumpf des sich nach der Polymersiation ergebenden Glasionomerzementes, Komposites oder Kompomeres verringert oder Röntgenopazität erzielt wird. Auch die Ausgestaltung des antimikrobiellen Dentalglaspulvers derart, dass eine Remineralisierung des Zahnschmelzes unterstützt wird, ist möglich.

20 Selbstverständlich sind auch Mischungen des erfindungsgemäßen antimikrobiellen Dentalglaspulvers mit anderen Dentalfüllern, beispielsweise herkömmlichen Dentalgläsern möglich.

25 In einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung ist der thermische Ausdehnungskoeffizient, die CTE des antimikrobiellen Dentalglaspulvers sehr klein und liegt zwischen $3 \cdot 10^{-6} / K$ und $8 \cdot 10^{-6} / K$.

30 Bevorzugt ist der Brechungsindex des antimikrobiellen Dentalglaspulvers so gewählt, dass der Brechungsindex weitgehend an den der Matrix angepasst ist, wobei das Glaspulver selbst weitgehend frei von färbenden Ionen ist.

In einer weitergebildeten Ausführungsform ist die Glaspulveroberfläche des antimikrobiellen Dentalglaspulvers silanisiert, so dass ein chemischer Verbund zwischen Füllstoffpartikel und Harzmatrix ermöglicht wird. Dies wiederum hat verbesserte mechanische und rheologische Eigenschaften der Füllung bzw. der Formulierung zur Folge.

Besonders bevorzugt ist es, wenn das antimikrobielle Dentalglaspulver eine gute chemische und hydrolytische Beständigkeit sowie eine hohe Röntgenopazität (RO) aufweist.

Eine hohe Röntgenopazität wird insbesondere durch Zugabe von schweren Elementen, wie Sr oder Ba, erreicht.

Um die Ästhetik und die Polierbarkeit zu verbessern, sind kleine Korngrößen des antimikrobiellen Dentalglaspulvers von d50 zwischen 0,4 - 5 µm bevorzugt.

Besonders bevorzugt sind Ausführungsformen, die antimikrobielle Langzeitwirkung besitzen.

Besonders bevorzugt besitzen die Materialien eine hohe antimikrobielle und desinfizierende Wirkung, setzen aber keine bzw. nur sehr geringe Mengen antimikrobieller Ionen wie zum Beispiel Zink oder Silber frei.

Bevorzugt findet das erfindungsgemäße antimikrobielle Glas Verwendung in Beschichtungs-, Füll- oder Verblendmaterialien für die Zahnheilkunde.

Im Gegensatz zu Implantatmaterialien, die in den Kiefer eingebracht werden, werden die in dieser Anmeldung beschriebenen Materialien bevorzugt im bzw. am Zahn verwendet.

In einer besonderen Anwendung in Glasionomerkementen umfassen die Zemente den antimikrobiellen Glaszusatz oder die antimikrobielle Glaskeramik in einer

Konzentration im Bereich von 0,01 – 99,5 Gew%. Bevorzugt sind 0,1 bis 80 Gew%, insbesondere bevorzugt sind 1 bis 20 Gew% antimikrobieller Glaszusatz oder Glaskeramikzusatz in Glasionomerkementen enthalten.

- 5 Die antimikrobiell wirkenden Gläser gemäß der Erfindung können auch mit bekannten Glaspulvern, die als Dentalfüllmaterialien eingesetzt werden, gemischt werden.

- 10 Die Partikelgrösse der antimikrobiellen Glaspulver ist beispielsweise bei d50-Werten grösser als 0,1 µm, bevorzugt grösser als 0,5 µm, noch bevorzugter grösser als 1 µm.

- 15 Die Partikelgrösse der antimikrobiellen Glaspulver ist bei d50-Werten beispielsweise kleiner als 200 µm, bevorzugt kleiner als 100 µm, noch bevorzugter kleiner als 20 µm. Am bevorzugtesten sind Partikelgrössenverteilungen mit Partikelgrössen größer als 0,1 µm und kleiner gleich 10 µm, insbesondere wegen der besseren Polierbarkeit zwischen 0,1 – 1,5 µm .

- 20 Die Gläser enthalten in bevorzugten Ausführungsbeispielen antimikrobiell wirksame Elemente bzw. Ionen, wie z. B. Ag, Zn, Cu. Die Freisetzungsraten der antimikrobiell wirkenden Ionen sind in den Glasmatrizen so gering, dass kein Gesundheitsrisiko besteht, andererseits aber eine hinreichende antimikrobielle Wirkung erzielt wird.

- 25 Beispielsweise wird bei der Freisetzung von Silber als antimikrobiellem Ion eine hinreichende Freisetzung für eine antimikrobielle Wirkung erreicht, die noch nicht zu gesundheitlichen Schäden führt, wenn die Freisetzungsraten von z. B. Silber in Wasser aus den erfindungsgemäßen Gläsern unterhalb von 1000 mg/l bevorzugt < 500 mg/l und bevorzugter < 100mg/l liegt. Besonders bevorzugt liegen diese < 30 50 mg/l und bevorzugter < 20mg/l. In einer ganz besonders bevorzugten Ausführungsform liegen diese < 10mg/l.

Ist das antimikrobielle Glas erfindungsgemäß in ein Kompositmaterial eingebracht, so werden in Kontakt mit Flüssigkeit wie z. B. Wasser oder Mundspeichel, noch geringere Mengen Silber freigesetzt, als aus dem freien Glas in Wasser.

Freisetzungsraten von z. B. Silber in Wasser aus dem erfindungsgemäßen Komposit oder Glassionomerzement oder Kompomer liegen beispielsweise unterhalb von 10 mg/l, bevorzugt < 1 mg/l ganz besonders bevorzugt < 0,1 mg/L.

Um eine ausreichende antimikrobielle Wirkung zur Verfügung zu stellen, liegen die Freisetzungsraten beispielsweise für Ag oberhalb von 0,0001 mg/l, bevorzugt oberhalb von 0,001 mg/l und ganz besonders bevorzugt oberhalb von 0,01 mg/l. Als Basisgläser kommen Phosphat-, Borat und Silicat-Gläser in Frage, die keine zu hohe chemische Beständigkeit aufweisen.

Vorteilhaft ist, dass diese Gläser in ihrer Brechzahl anpassbar sind.

15

Um eine antimikrobielle und desinfizierende Wirkung zu erhalten, ist der Gehalt von Ionen, wie bspw. Ag, Zn, Cu, im Glasionomer größer als 0,01 Gew%, bevorzugt größer als 0,1 Gew%, noch bevorzugter größer als 0,5 Gew%.

Bevorzugt sind in Abgrenzung zur WO 93/17653A1 weniger als 30 Atom-% Zn in der Glaszusammensetzung enthalten.

20

Besteht in einer bevorzugten Ausführungsform eine erfindungsgemäße Mischung aus einem antimikrobiellen Glaspulver, das auch in dieser Anmeldung als antimikrobielles Dentalglaspulver bezeichnet wird, und einem Glasionomer und/oder einem Dentalglasfüller, so ist das Verhältnis von antimikrobiellem Glaspulver / Glasionomer und/oder Dentalglasfüller > 0,0001, bevorzugt größer als 0,001, ganz besonders bevorzugt größer als 0,01.

25

Ist der Gehalt an antimikrobiellem Glaspulver zu niedrig, d.h. ist das Verhältnis antimikrobielles Glaspulver / Glasionomer und/oder Dentalglasfüller < 0,0001, so wird keine ausreichende antimikrobielle und desinfizierende Wirkung der Mischung mehr erzielt.

30

Bevorzugt ist das Verhältnis von antimikrobiellem Glaspulver / Glasionomer und/oder Dentalglasfüller < 200 , bevorzugt < 100 , ganz besonders bevorzugt < 10 .

5

Weist die Mischung ein Verhältnis von antimikrobiellem Glaspulver / Glasionomer und/oder Dentalglasfüller auf, das größer als 200 ist, so wird in der Regel keine ausreichende Initiierung der Polymerisation der Monomere durch das Glasionomer mehr erzielt.

10

In einer besonderen Ausführungsform stellt das antimikrobielle Pulver, wenn es in Kontakt mit Wasser bspw. Mundspeichel etc. kommt durch Ionenaustausch mit der Glasmatrix einen basischen pH, d.h. einen pH-Wert > 7 ein. Dieser neutralisiert Säuren, die durch Kariesbakterien gebildet werden, und den Zahn bzw. den Zahnschmelz angreifen können. Insbesondere verhindert diese Reaktion den Angriff in den Zwischenräumen zwischen dem Dentalmaterial und dem Zahn.

15

Die Kombination der antimikrobiellen Glaspulver mit besonders remineralisierenden Glaspulvern, wie z. B. einem Glaspulver wie in der EP-A-1365727 offenbart, ist möglich und bevorzugt. Dadurch wird zum einen eine enge Verbindung zwischen Zahn und Dentalmaterial erreicht und zum anderen, da remineralisierende Glaspulver, wie z. B. die Glaspulver aus der EP-A-1365727, ebenfalls eine geringe antimikrobielle Wirkung besitzen, ein antimikrobieller synergistischer Effekt erzielt. In der EP-A-1365727 ist die Verwendung von bioaktivem Glas zur Herstellung eines Mittels für eine permanente Zahnfüllung beschrieben. Das bioaktive Glas ist vorzugsweise in einem Bonding, das als Haftvermittler zwischen Zahnschmelz und Füllungsmaterial dient, in einem Glasionomerzement, in einem Glas-Kunststoff-Composit, in einem kompositverstärkten Glasionomerzement und/oder in einem Mittel zur Behandlung der Zahnwurzel, des Zahnhalses und/oder der Zahnkrone enthalten und enthält vorzugsweise Fluoridionen.

20

25

30

Eine antimikrobielle Wirkung, beispielsweise durch die Freisetzung von Ag, Zn oder Cu-Ionen, wird in dem Glasionomerzement, in dem Glas-Kunststoff-Komposit, in dem kompositverstärkten Glasionomerzement und/oder in dem Mittel zur Behandlung der Zahnwurzel, des Zahnhalses und/oder der Zahnkrone, das zur Behandlung der Zahnwurzel, des Zahnhalses und/oder der Zahnkrone, das das bioaktive Glas, das in der EP-A-1365727 beschrieben ist, enthält, nicht beschrieben. Besonders bevorzugt besitzt das Glas eine hohe Röntgenopazität.

In einer bevorzugten Ausführungsform setzt der antimikrobielle Glaszusatz Fluorid frei, wie beispielsweise die Glaszusammensetzung, die in der WO 03/018499 offenbart ist. Die Auswahl eines derartigen antimikrobiellen Glaspulvers beugt der Bildung von Karies vor. Bevorzugt besitzt das antimikrobielle Glaspulver remineralisierende Eigenschaften.

In einer weitergebildeten Ausführungsform fungiert der antimikrobielle Zusatz selbst als Glasionomer, d.h. er stellt die für die Aushärtreaktion zu einem Glasionomerzement notwendigen Ionen, bspw. die Ca^{2+} , Al^{3+} -Ionen, zur Verfügung. Die Auslaugung von Ca^{2+} , Al^{3+} -Ionen bewirkt zusammen mit z. B. den Polycarbonsäuren der Kunststoffe die Aushärtung des Zementes. Für die remineralisierenden Eigenschaften werden Glaszusammensetzungen bevorzugt eingesetzt, die Ca und/oder Phosphorionen und / oder Natrium und/oder Verbindungen, die Ca oder Phosphor enthalten, freisetzen, und so die Remineralisierung der Zähne unterstützen.

Bekannte Glasionomerzemente bestehen häufig aus einem Pulver-Flüssigkeit-System.

Der Glasionomerzement entsteht durch eine Abbindereaktion der flüssigen Komponente mit dem Glasionomeren wie unten beschrieben.

In der Regel werden die organischen Bestandteile zu einer Flüssigkeit verarbeitet, ergeben die flüssige Komponente, die erst direkt vor der Anwendung vom Zahnarzt mit der festen Komponente, insbesondere dem Pulver, insbesondere

dem Glaspulver, dem sogenannten Glasionomeren, innig vermischt wird. Die Flüssigkeiten bestehen zum Beispiel aus Polyacrylsäuren, Weinsäure, destilliertem Wasser, Drei-Harz-Komplexen, wie beispielsweise 2-Hydroxyethylmethacrylat (HEMA). Auch üblich sind Paste-Paste-Systeme, bei denen die Bestandteile, die alleine noch keine Reaktion mit dem Glasionomeren bzw. der erfindungsgemäßen Mischung aus Glasionomeren und antimikrobiellem Glaspulver erzielen, mit diesem zu einer Paste vermischt werden, z. B. 2-Hydroxyethylmethacrylat, Dimethacrylate oder Pigmente. Die anderen Bestandteile, wie Polyacrylsäuren, Wasser, Pyrogenkieselsäure, werden in einer zweiten Paste vermischt. Beim Zahnarzt wird dann durch intensives Vermischen der Pasten die Abbindereaktion in Gang gesetzt, die den Glasionomerezement ergibt.

Es sind auch verstärkte Systeme bekannt, in denen zum Beispiel auch Methacrylat-modifizierte Polycarbonsäuren eingesetzt werden.

Soll der Zement dualhärtend ausgestattet sein, ist die Verwendung von Photoinitiatoren, wie zum Beispiel Campherchinon, möglich.

Der Vorteil einer Mischung von antimikrobiell wirkenden Glaspulvern mit nicht antimikrobiell wirksamen Glasionomeren gemäß der Erfindung besteht darin, dass die antimikrobielle Wirkung der Mischung die antimikrobielle Einzelwirkung des Glaspulvers übersteigt, da die Freisetzung antimikrobiell wirksamer Ionen, wie zum Beispiel Ag aus dem antimikrobiellen Glaspulver durch die freigesetzten Ionen aus dem Glasionomer angeregt wird.

Ein weiterer Vorteil besteht darin, dass durch den Zusatz von ionenfreisetzendem antimikrobiellem Pulver die radikalische Polymerisation (initiiert durch z. B. Licht oder Wärme), d.h. der Polymerisationsgrad und somit der Festigkeitsgrad (z. B. E-Modul etc.) sowie die Kinetik der Polymerisation des Zementes, synergistisch unterstützt wird.

Sind bei Kompositen die oben beschriebenen Füllstoffe Glasfüller, die biozide Ionen wie z. B. Ag^+ , Zn^{2+} , Cu^{2+} enthalten, so kann durch die Freisetzung dieser Ionen aus dem Glas der gesamte Komposit eine antimikrobielle Wirkung aufweisen. Dadurch, dass der gesamte Komposit eine antimikrobielle Wirkung aufweist, wird die Bildung von Sekundärkaries vermieden, zumindest aber deutlich verlangsamt.

Die als Füllstoff verwendeten Glasfüller können selbst keine antimikrobielle Wirkung aufweisen, aber Teil einer Mischung aus Glasfüller und antimikrobiellem Glaspulver sein.

Bei den Glasionomern ist es auch durch den Zusatz von antimikrobiellen Gläsern möglich, dass die carboxylhaltigen Gruppen der Polyalkenoatketten das Kalzium der Hydroxylapatitschicht des antimikrobiellen Glaspulvers chelieren, um den Kleber zu mineralisiertem Hartzahngebinde abzubinden. Durch die Zugabe von antimikrobiellem Glaspulver in einen Glasionomerzement ist es also möglich, dass ein fester Verbund zur Zahnhartsubstanz entsteht.

Darüber hinaus induzieren die Ionen der Reaktion, die zur Einstellung der Glasionomerzement verwendet werden, dass Kalzium-, Aluminium-, Natrium-, Fluorid- und Kieselsäureionen vom säurelöslichen Glas freigegeben werden.

Unter einem strukturellen Gesichtspunkt ist ein Glasionomerzement ein Komposit, in dem die unreaktierten Glaspartikel Matrixfüller sind und die Kalzium-Aluminium querverbundenen Polyalkenoatketten die Matrix bilden. Die von der Matrix umschlossenen Glaspartikel stellen dann eine Bindung zwischen dem Füller und der Matrix dar.

Die ionischen Bindungen sind für die Vernetzung der Polymerketten und das Abbinden des Glasionomerzementes verantwortlich. Die große Anzahl sekundärer Bindungen spielen eine wichtige Rolle bei der Einstellung der mechanischen Eigenschaften des Zementes.

Glasionomerzemente sind spröde und haben einen niedrigen Elastizitätsmodus, sie sind unter Zugspannung schwach und haben eine niedrige Bruchfestigkeit. Wegen Ihrer schlechten mechanischen Eigenschaften ist ihre Verwendung als Zahnrestaurationsmaterial beschränkt.

5

Eine Möglichkeit, die mechanischen Eigenschaften von Glasionomerzementen zu verbessern, besteht in einer verbesserten Matrix. Hier wurden Fortschritte gegenüber dem Stand der Technik erzielt, indem man zur Verstärkung der Matrix antimikrobielle Gläser einsetzt, was zu einer festen Bindung an das Hartzahngewebe führt.

10

Bei Kompomeren wird durch die Zugabe antimikrobieller Glaspulver der Vorteil erzielt, dass der Schrumpf geringer wird. Des Weiteren werden die mechanischen Eigenschaften von Glassionomeren verbessert und ein starker Bindungseffekt der Komposite erzielt.

15

Nachfolgend soll die Erfindung anhand von Ausführungsbeispielen erläutert werden ohne hierauf beschränkt zu sein.

20

Als antimikrobieller Glaszusatz zu einem Glasionomer in einem Glasionomerzement, insbesondere in Form eines antimikrobiellen Glaspulvers sind beispielsweise Borosilicatgläser geeignet. Zunächst sollen Ausführungsbeispiele für Borosilicatgrundgläser angegeben werden, die keiner besonderen Behandlung zur Erzielung eines phasenentmischten Systems unterzogen wurden.

25

Die Gläser wurden dadurch erhalten, dass aus den Rohstoffen ein Glas erschmolzen wurde, das anschließend zu Ribbons geformt wurde. Diese Ribbons wurden mittels Trockenmahlung zu Pulver mit einer Partikelgröße $d_{50} = 4 \mu\text{m}$ weiterverarbeitet.

30

In Tabelle 1 sind Glaszusammensetzungen in Gew% auf Oxidbasis erfindungsgemäßer Borosilicatgläser angegeben, die zu einem Glaspulver gemahlen werden können und in dem Glasionomerzement Verwendung finden.

5 Tabelle 1:

Zusammensetzungen in Gew% auf Oxidbasis von erfindungsgemäßen Borosilicatgläsern

	A1	A2	A3	A4	A5	A6	A7	A8	A9	A10	A11	A12	A13	A14	A15	A16	A17
SiO ₂	63,5	63,5	62,5	71	61	69	61	61	64,5	60,99	56,2	63,5	77	70	57	63,5	61
B ₂ O ₃	30	29,9	28	21	21	16	22	36	25,5	22	18	29	14,5	10,7	27	29	37
Al ₂ O ₃			4			2,75					6,63		4	4			
P ₂ O ₅						2,75											
Na ₂ O	6,5	6,5		7		6	3	2,99	4,7	5	3,7	6,5	3,5	2,8	6	5,5	
Li ₂ O											1,84						
K ₂ O							4				5,64		1	3,6			
BaO			5														
CaO						3								2,1			
MgO																	
SrO																	
ZnO					18		9,95				0,28			2,5	10		
SO ₃											5,37						
Ag ₂ O		0,1	0,5	1		0,5	0,05	0,01	5	0,01	0,21	1				2	2
CuO										2	2,07						
GeO ₂																	
TeO ₂										1	0,04						
Cr ₂ O ₃										1	0,01						
ZrO ₂														4,3			
Jod											0,01						
Br																	
Cl																	
La ₂ O ₃									0,3								

In Tabelle 2 sind Borosilicatgläser angegeben, die einem definierten

- 10 Temperungsprozess unterzogen wurden. Durch diese Temperung wurde eine definierte Entmischung in Mehrphasensysteme, insbesondere ein 2-Phasen-System erreicht. Die Gläser wurden aus den Rohstoffen wie für die jeweiligen Ausführungsbeispiele in Tabelle 1 angegeben erschmolzen und anschließend zu Ribbons geformt. Sodann wurde die in Tabelle 2 angegebene Temperung bei den
- 15 angegebenen Temperaturen für die angegebene Zeit durchgeführt. In Tabelle 2 ist für die unterschiedlichen Glaszusammensetzungen gemäß Tabelle 1 die

Temperatortemperatur, die Temperzeit sowie die Größe der entmischten Bereiche, bei einem 2-Phasensystem, die sogenannte Entmischungsgröße, angegeben.

Tabelle 2:

- 5 Größe der entmischten Bereiche für unterschiedliche Glaszusammensetzungen für unterschiedliche Temperaturen und Temperzeiten

Probe	Glaszusammensetzung gemäß Tabelle 1	Temperung an	Temperatur (°C)	Zeit (h)	Entmischungsgröße
Ausf. 1-a	Ausf. 1	Ribbon	560	10	30 nm
Ausf. 1-b	Ausf. 1	Ribbon	560	20	60 nm
Ausf. 1-c	Ausf. 1	Ribbon	620	10	40 nm
Ausf. 1-d	Ausf. 1	Ribbon	620	20	80 nm
Ausf. 2-a	Ausf. 2	Ribbon	560	10	40 nm
Ausf. 2-b	Ausf. 2	Ribbon	560	20	100 nm
Ausf. 2-c	Ausf. 2	Ribbon	620	10	70 nm
Ausf. 2-d	Ausf. 2	Ribbon	620	20	150 nm
Ausf. 12a	Ausf. 12	Ribbon	560	10	50 nm
Ausf. 12b	Ausf. 12	Ribbon	560	20	150 nm
Ausf. 12c	Ausf. 12	Ribbon	620	10	80 nm
Ausf. 12d	Ausf. 12	Ribbon	620	20	200 nm
Ausf. 14a	Ausf. 14	Ribbon	820	5	40 nm

- 10 Bei den Systemen gemäß Tabelle 2 handelt es sich um Zwei-Phasen-Systeme, wobei die Zusammensetzungen der beiden Phasen unterschiedlich sind. Die eine Phase ist eine Phase, in der Bor angereichert ist, die andere Phase ist eine Phase, in der Silicium angereichert ist. Durch die niedrigere chemische Beständigkeit der borreichen Phase, wird die antimikrobielle Wirksamkeit erhöht, da die Abgabe von antimikrobiellen Ionen, wie z. B. Silber, schneller erfolgen kann.
- 15

- In den Tabellen 3 bis 5 ist für unterschiedliche Ausführungsbeispiele von Glaszusammensetzungen gemäß Tabelle 1 die antimikrobielle Wirkung angegeben. Es handelt sich bei der Ermittlung der antimikrobiellen Wirkung in allen Fällen um Messungen aus den Gläsern der jeweiligen
- 20

Glaszusammensetzung erhaltenen Glaspulvern, die durch Mahlung aus dem Ribbon erhalten wurden. Eine Temperung am Ribbon wurde lediglich für das in Tabelle 3 angegebenen Glaspulver verwendet.

5 Tabelle 3:

Antibakterielle Wirkung eines Glaspulvers nach Europ. Pharmakopoe (3. Auflage) für eine Glaszusammensetzung gemäß Ausführungsbeispiel 2 in Tabelle 1 mit einer Partikelgröße von 4 µm in einer wässrigen Suspension bei einer Konzentration von 0,01 Gew%. Das Glas wurde vor der Mahlung nicht getempert.

10

	<i>E. coli</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>S. aureus</i>	<i>C. albicans</i>	<i>A. niger</i>
Start	350000	250000	270000	333000	240000
2 Tage	0	0	< 100	0	240000
7 Tage	0	0	0	0	180000
14 Tage	0	0	0	0	50000
21 Tage	0	0	0	0	16000
28 Tage	0	0	0	0	4000

Tabelle 4:

Antibakterielle Wirkung eines Glaspulvers nach Europ. Pharmakopoe (3. Auflage) für eine Glaszusammensetzung gemäß Ausführungsbeispiel 12 mit einer Partikelgröße von 4 µm in einer wässrigen Suspension bei einer Konzentration von 0,001 Gew%. Das Glas wurde vor der Mahlung wie in Ausführungsbeispiel 12c gemäß Tabelle 2 bei 620°C für 10 h am Ribbon getempert, so dass ein in zwei Phasen entmischtes Glas mit einer Entmischungsgröße von 80 nm erhalten wurde.

20

	<i>E. coli</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>S. aureus</i>	<i>C. albicans</i>	<i>A. niger</i>
Start	270000	260000	260000	240000	240000
2 Tage	0	0	0	< 100	180000
7 Tage	0	0	0	0	100000
14 Tage	0	0	0	0	60000
21 Tage	0	0	0	0	12000

28 Tage	0	0	0	0	6000
---------	---	---	---	---	------

Tabelle 5:

Antibakterielle Wirkung eines Glaspulvers nach Europ. Pharmakopoe (3. Auflage) für eine Glaszusammensetzung gemäß Ausführungsbeispiel 11 in Tabelle 1 mit einer Partikelgröße von 4 µm in einer wässrigen Suspension bei einer Konzentration von 0,01 Gew%. Das Glas wurde vor der Mahlung nicht getempert.

5

	<i>E. coli</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>S. aureus</i>	<i>C. albicans</i>	<i>A. niger</i>
Start	290000	220000	250000	270000	280000
2 Tage	0	0	100	< 100	100000
7 Tage	0	0	0	0	30000
14 Tage	0	0	0	0	22000
21 Tage	0	0	0	0	14000
28 Tage	0	0	0	0	14000

Bei den vorangegangenen Tabellen 3 bis 5 bezeichnet der Startwert die Anzahl der zu Beginn der Messungen eingesetzten Bakterien. Liegt ein Wert von 0 vor, so sind keine Bakterien mehr messbar. Dies ist ein Nachweis für die antimikrobielle Wirkung des Glaspulvers.

10

Zum Nachweis der Freisetzung antimikrobieller Ionen über die Zeit wird in Tabelle 6 die Freisetzung von Ag-Ionen aus Glaspulver in eine wässrige Lösung angegeben.

15

In Tabelle 6 ist die Ionen-Freisetzung für Si, Na, B und Ag in mg/L unter kontinuierlicher Auslaugung nach 1 Stunde, nach 24 Stunden, nach 72 Stunden und nach 168 Stunden gemäß Ausführungsbeispiel 2 in Tabelle 1 und 2-c in Tabelle 2 mit einer Korngröße von 5µm, in einer wässrigen Suspension bei einer Konzentration von 1 Gew% angegeben.

20

Tabelle 6:

nach 1 Std. (mg/L)	SiO ₂	Na ₂ O	B ₂ O ₃	Ag
Ausf.2	227	1283	6929	0,63
Ausf.2-c	781	3384	14019	6,1

nach 24 Std. (mg/L)	SiO ₂	Na ₂ O	B ₂ O ₃	Ag
Ausf.2	121	74	274	0,035
Ausf.2-c	164	37,6	36,1	0,44

nach 72 Std. (mg/L)	SiO ₂	Na ₂ O	B ₂ O ₃	Ag
Ausf.2	70,8	23,8	60,8	0,02
Ausf.2-c	61,3	4,6	4,70	0,36

nach 168 Std. (mg/L)	SiO ₂	Na ₂ O	B ₂ O ₃	Ag
Ausf.2	51,4	9,5	14,1	0,01
Ausf.2-c	16,3	2,62	2,89	0,3

5 Unter kontinuierlicher Auslaugung wird in dieser Anmeldung verstanden, dass nach z. B. 72 Std. Wasserdurchfluss, bei einem Glas gemäß Ausführungsbeispiel 2c beispielsweise noch 0,36 mg/l Silber freigesetzt werden, wie in Tabelle 6 angegeben.

10 Erkennbar ist, dass das entmischte Glas deutlich mehr Bor-, Natrium- und insbesondere Silber-Ionen als das nicht entmischte Glas am Anfang der Auslaugung freisetzt. Durch die niedrigere chemische Beständigkeit der borhaltigen Phase, wird die antimikrobielle Wirksamkeit erhöht.

15 Die borhaltige Phase ist die hochreaktive Phase des 2 Phasen Systems mit einer sehr schnellen Silberionen-Freisetzung, bzw. einer sehr starken kurzfristigen antimikrobiellen Wirkung. Die silikathaltige Phase sorgt durch ihre höhere

chemische Beständigkeit für eine langsame Silberfreisetzung und die antimikrobielle Langzeit-Wirkung des Glases.

- 5 Als alternative Glaszusammensetzung können Zinkphosphatgläser als antimikrobielle Zusätze in Dentalmaterialien verwendet werden. Diese Glaszusammensetzungen sind in den Tabellen 8 und 9 angegeben:

Tabelle 8:

- 10 Zusammensetzungen (Synthesewerte) [Gew%] von erfindungsgemäßen Glaszusammensetzungen

	A19	A20	A21	A22	A23	A24	A25	A26	A27	A28	A29	A30	A31	A32	A33	A34	A35	A36
P ₂ O ₅	66,1	70	68	66,1	67	75	67,5	65,9	65,9	75	67	72	67	80	65,9	66,3	66	69
SO ₃																		
B ₂ O ₃										1						7,2	7	
Al ₂ O ₃	6,9	7	6,5	6,9	7	7	7	6,2	6,2	0	0	5	5	3	6,2	0,4		6
SiO ₂																0,7	0,5	4
Li ₂ O																		
Na ₂ O	10	10,5	9	10	12,2	9,0	11							2,7				
K ₂ O																		
CaO			8		13			11,9	11,9		11	20	8	5		9,7	10	3
MgO										8,5						13,7	13,5	15
SrO																		
BaO										13					11,90			
ZnO	16	12	8,5	10		10	13,5	15	16	2	22	2	20	9	15			
Ag ₂ O	0,01	0,5		0,5	0,8	2,0	1	1		0,5		1			1	2	2	2
CuO				0,01														
La ₂ O ₃														0,3				
ZrO ₂																	1	1

In Tabelle 9 ist die antimikrobielle Wirkung für das Ausführungsbeispiel 20 gemäß Tabelle 8 angegeben.

Tabelle 9:

Antibakterielle Wirkung der Pulver nach Europ. Pharmakopoe (3. Auflage) in 0,001 Gew% wässriger Lösung. Ausführungsbeispiel 25 Korngröße 4 µm:

	E. coli	P. aeruginosa	S. aureus	C. albicans	A. niger
Start	260000	350000	280000	360000	280000
2 Tage	0	0	0	0	0
7 Tage	0	0	0	0	0
14 Tage	0	0	0	0	0
21 Tage	0	0	0	0	0
28 Tage	0	0	0	0	0

5

Das Ausführungsbeispiel 25 besitzt in 1%iger wässriger Lösung einen pH-Wert von ca. 5,0.

10 In Tabelle 10 ist die antimikrobielle Wirkung für das Ausführungsbeispiel 26 gemäß Tabelle 8 angegeben. Es wurden 0,001 Gew% Glaspulver mit einer Partikelgröße von $d_{50} = 4\mu\text{m}$ des Ausführungsbeispiels 26 in einer wässrigen Suspension gemessen.

Tabelle 10: Antibakterielle Wirkung der Pulver nach Europ. Pharmakopoe (3. Auflage) in 0,001 Gew% wässriger Suspension:
 Ausführungsbeispiel 26 gemäß Tabelle 8; Korngröße 4 µm

15

	E.coli	P. aeruginosa	S. aureus	C. albicans	A. niger
Start	240000	340000	240000	330000	280000
2 Tage	0	0	0	55000	220000
7 Tage	0	0	0	40000	200000
14 Tage	0	0	0	0	0
21 Tage	0	0	0	0	0
28 Tage	0	0	0	0	0

Die Tabelle 11 ist die antimikrobielle Wirkung für das Ausführungsbeispiel 26 gemäß Tabelle 8 angegeben. Es wurden 0,01 Gew% Glaspulver mit einer Partikelgröße von $d_{50} = 4\mu\text{m}$ des Ausführungsbeispiels 26 in einer wässrigen Suspension gemessen.

5

Tabelle 11: Antibakterielle Wirkung der Pulver nach Europ. Pharmakopoe (3. Auflage) in 0,01 Gew% wässriger Suspension:
Ausführungsbeispiel 26 gemäß Tabelle 8: Korngröße $4\mu\text{m}$

	<i>E.coli</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>S. aureus</i>	<i>C. albicans</i>	<i>A. niger</i>
Start	240000	340000	240000	330000	280000
2 Tage	0	100	100	32000	260000
7 Tage	0	0	0	12000	240000
14 Tage	0	0	0	4400	200000
21 Tage	0	0	0	1000	140000
28 Tage	0	0	0	1000	140000

10

Als weitere besonders bevorzugte Glaszusammensetzung können Sulfophosphat-Gläser als Zusätze zu Dentalmaterialien eingesetzt werden. Derartige Gläser sind in den Tabellen 13 bis 15 angegeben.

Tabelle 13:

Zusammensetzungen (Synthesewerte) [Gew%] von erfindungsgemäßen
Glaszusammensetzungen

5

	Ausf. 37	Ausf. 38	Ausf. 39	Ausf. 40	Ausf. 41	Ausf. 42	Ausf. 43	Ausf. 44
P ₂ O ₅	33,5	32,5	35	35,9	32,5	32,5	32,5	35
SO ₃	15	15	16	14	15	15	15	15
B ₂ O ₃								
Al ₂ O ₃								
SiO ₂								
Li ₂ O								
Na ₂ O	14,6	14,6	12,999	14,6	14,5	14,6	14,6	15
K ₂ O								
CaO	3,3	3,3	2,4	35	11	3,3	3,3	10
MgO								
SrO								
BaO								
ZnO	33,6	33,6	33,6		26,5	33,6	33,6	25
Ag ₂ O		1	0,0001	0,5	0,5	0,1		
CuO						0,3		
GeO ₂								
TeO ₂								
Cr ₂ O ₃						0,6		
J							1	

Tabelle 14:

Antibakterielle Wirkung der Pulver nach Europ. Pharmakopoe (3. Auflage) in 0,001
Gew% eines Glaspulvers gemäß Ausführungsbeispiel 38 mit einer mittleren
Korngröße von 4 µm in wässriger Suspension.

10

	E. coli	P. aeruginosa	S. aureus	C. albicans	A. niger
Start	270000	260000	260000	240000	240000
2 Tage	0	0	0	0	160000
7 Tage	0	0	0	0	160000
14 Tage	0	0	0	0	140000
21 Tage	0	0	0	0	120000
28 Tage	0	0	0	0	10000

Tabelle 15 zeigt die antimikrobielle Wirkung eines Glaspulvers gemäß Ausführungsbeispiel 38 in einer 0,1 Gew%-igen wässrigen Suspension.

	E. coli	P. aeruginosa	S. aureus	C. albicans	A. niger
Start	250000	210000	240000	270000	280000
2 Tage	0	0	0	0	140000
7 Tage	0	0	0	0	20000
14 Tage	0	0	0	0	1500
21 Tage	0	0	0	0	100
28 Tage	0	0	0	0	100

5

Auch auf der Basis von Silicatgläsern können Zusätze von Dentalmaterialien erhalten werden. Derartige Gläser sind in Tabelle 16 angegeben.

Tabelle 16:

10 Zusammensetzungen (Synthesewerte) [Gew%] von erfindungsgemäßen Glaszusammensetzungen

Gew%.	A45	A46	A47	A48	A49	A50	A51	A52	A53	A54	A55
SiO ₂	71,00	45,00	44,50	35,00	34,90	44	60	59	47	45	46,5
Na ₂ O	14,10	22,00	24,50	27,50	29,50	24,50	20	20	26,5	24,50	26,5
CaO	10,00	22,00	24,50	27,50	29,50	24,50	20	20	26,5	24,50	26,5
P ₂ O ₅	-	6,00	6,00	5,80	6,00	6,00				6,00	
Al ₂ O ₃	-	-	-	-	-	-				-	
MgO	4,70	-	-	-	-	-				-	
Ag ₂ O	0,2	-	0,50	0,2	0,10	1		1			0,5
AgJ	-	-	-	-	-						
NaJ	-	-	-	-	-						
TiO ₂	-	-	-	-	-						
K ₂ O	-	-	-	-	-						
ZnO	-	5,0	-	4,0	-						

In Tabelle 17 ist die Ionen- Freisetzung für Ag in mg/L unter stehender

15 Auslaugung nach 1 Stunde und nach 24 Stunden gemäß Ausführungsbeispiel 12, 12c, 15, 19, 25, 26, 33 und 36 (siehe Tabelle 8) mit einer Korngröße von 5µm, in einer wässrigen Suspension und einer Konzentration von 1 Gew% angegeben.

Tabelle 17:

Silber Freisetzung in mg/L	1 Std.	24 Std.
Ausf. 12	9	10,8
Ausf. 12-c	32,9	68,6
Ausf. 15	28,5	23,5
Ausf. 19	28,5	50,5
Ausf 25	2,3	11
Ausf 26	2,9	17
Ausf 33	2,2	6,4
Ausf 36	7,89	47,4

Wie aus Tabelle 17 in Verbindung mit Tabelle 8 hervorgeht ist die

- 5 Freisetzungsrates einstellbar durch die Glaszusammensetzung, durch den Grad der Keramisierung sowie durch die Silberkonzentration.

In Tabelle 18 sind weitere Zusammensetzungen in Gew% für Dentalglasfüller angegeben, die beispielsweise in Glasionomeren wie in Tabelle 19 beschrieben, eingesetzt werden können. Die Dentalglasfüller gemäß Tabelle 18 weisen alle bis auf das Ausführungsbeispiel 70 eine antimikrobielle Wirkung auf. In Tabelle 18 des weiteren angegeben ist die thermische Längenausdehnung (CTE), die Brechzahl nD, die Transformationstemperatur Tg, die für Dentalfüller wichtige Radioopazität für eine 2 mm dicke Probe, die Silberionenfreisetzung (Ag-Freisetzung) sowie das Onset OD.

Tabelle 18: Zusammensetzungen für Dentalglasfüller

	A56	A57	A58	A59	A60	A61	A62	A63	A64	A65	A66	A67	A68	A69
SiO ₂	60	50	99,5	45	30	30	30	50	50	54,5	50	60	30	5
Al ₂ O ₃	20	20		10	30	20	20	9,9	10	10	15	14	5	
B ₂ O ₃				10				10	10	10	15	15	5	19,9
ZnO						15	10						10	20
BaO				35				30	30	25				
CaO					10								5	
SrO														
P ₂ O ₅		5			9,5	3								
La ₂ O ₃		10											5	35
ZrO ₂	5	5												
Li ₂ O	5	5												
MgO	5													
K ₂ O	1													
Na ₂ O						2							5	
ZrO ₂													10	
TiO ₂														5
Nb ₂ O ₃														10
Ta ₂ O ₅	1	1												
WO ₃														5
SrO						20	20				20	15	25	
Ag ₂ O	1	2	0,5	1	0,5		2	0,1	1	0,5	1	1		0,1
F				1	10	10	18		1			2		
CTE (-30/+70) 10-6/K	c.a. 1	c.a. 1	0,6		10	7	7	5	5	4	4	3	8	6
nD	1,52	1,58	1,46	1,56	1,47	1,51	1,51	1,55	1,53	1,53	1,52	1,5	1,6	1,83
Tg ISO 7884-8	> 800	> 800	nicht besti mm bar		440	512	505	630	595	630	680	610	530	585
Dichte (g/cm ³)	2,6	2,9	2,2		2,6	3,1	3,1	3	2,9	2,8	2,6	2,46	3,42	4,55
Radio Opazität (ISO 4049) 2 mm glass dicke)	1.5 (75 %)	4,4(220 %)	c.a. 5 (220 %)	c.a. 260	c.a.1 (50 %)	c.a. 5 (250 %)	c.a. 5 (250 %)	4,8 (240 %)	4,8 (240 %)	4,2 (210 %)	4,2 (210 %)	c.a. 4 (200 %)	c.a. 6 (300 %)	c.a. 8 (400 %)
Ag Freisetzung (mg/L) nach 24 Std		0,03 1					0,04 2				0,03 9			
Onset OD (absolut		18,5				16,8	18,2	5,7		6,8	15,9			
Bewertung		o				o	o	□		▲	o			

▲.....gering antibakteriell

□.....sehr gering antibakteriell

o.....antibakteriell

◇.....keine Aktivität

Nachfolgend sollen Beispiele für erfindungsgemäße Zusammensetzungen für Glasionomermemente angegeben werden.

5 Die Angaben beziehen sich auf Gew% der Gesamtzusammensetzung.

Glasionomer mit antimikrobiellem Glaspulver
oder
Glasionomer mit antimikrobieller Wirkung

flüssige Komponente

10

50 Gew%

50 Gew% Polyacrylsäure

47,5 Gew%

47,5 Gew% Polyacrylsäure
5 Gew% Weinsäure

15

45 Gew%

45 Gew% Polyacrylsäure
5 Gew% Weinsäure
5 Gew% CH₃OH

20

75 Gew%

15 Gew% Polyacrylsäure
10 Gew% Weinsäure

64,3 Gew%

25,7 Gew% Polyacrylsäure
10 Gew% Weinsäure

25

Bei den oben angegebenen Zusammensetzungen können sämtlich hier genannten Glaspulver mit antimikrobieller Wirkung verwendet werden. Auch Mischungen von antimikrobiellen Glaspulvern mit herkömmlichen Glaspulvern sind möglich. Der Anteil an antimikrobiellem Glaspulver in der Mischung mit herkömmlichen Glasionomeren beträgt bevorzugt 0,5 bis 25 Gew%, bevorzugter 5 bis 15 Gew%. Alternativ kann das Glasionomere selbst ein antimikrobielles Glaspulver sein.

30

In nachfolgender Tabelle 19 sind Ausführungsbeispiele angegeben, bei denen ein Methacrylat-Monomer (ein sogenanntes Bis-GMA) mit einem nicht antimikrobiellen Dentalglasfüller A70 gemäss Tabelle 18 und einem antimikrobiellen Dentalglasfüller in der angegebenen Konzentration gemäß Tabelle 1, 2, 8, 13 und 18 zu einem Glasionomerzement gemischt wurde.

Tabelle 19: Komponenten für einen Glasmonomerenzement in Gew% der Gesamtzusammensetzung

Monomerprobe				Transparenz [%]	Transluzenz [%]	Onset OD (absolute Werte)	Bewer- tung	Ag-Freisetzung nach 24 Std (mg/L)
Bis GMA [%]	A70 [%]	AM- Pulver						
		Glas	[%]					
100				92,1	77,9	1,9	◇	
50	50			52,2	26,5	1,8	◇	
50	45	A46	5	51,4	26,5	5,9	▲	
50	48	A46	2	51,6	26,3	2,9	●	
50	20	A21	30	51,5	28,8	15,3	○	
50	35	A21	15	51,4	27,3	6,2	▲	
50	45	A26	5	51,0	27,8		○	0,029
50	48	A26	2	51,7	27,4		○	0,018
50	45	A16	5	39,9	18,5	18,9	○	0,046
50	48	A16	2	45,9	23,1	16,1	○	0,035
50	45	A12-c	5	33,2	16,5	17,7	○	0,041
50	48	A12-c	2	42,9	22,7	15,9	○	0,029
50	45	A27	5	50,1	26,7	15,6	○	
50	48	A27	2	49,1	25,0	14,9	○	
50	45	A33	5	49,9	26,7	15,3	○	
50	48	A33	2	51,4	27,0	6,2	▲	
50	45	A17	5	40,2	17,4			
50	48	A17	2	45,3	21,7			

▲.....gering antibakteriell

□.....sehr gering antibakteriell

○.....antibakteriell

●.....sehr geringe Aktivität

◇.....keine Aktivität

In Tabelle 20 ist die beobachtete Proliferation über 48 h gezeigt für ein Glaspulver mit einer Partikelgröße zwischen d₅₀ von 4 µm und einer Glaszusammensetzung gemäß 1, das homogen in den angegebenen Konzentrationen (Gew%) in Zement eingebracht wurde.

5

Unter Onset OD wird die optische Dichte im umgebenden Nährmedium verstanden. Durch Proliferation (Bildung von Tochterzellen) und Abgabe der Zellen von der Oberfläche in das umgebende Nährmedium erfolgt eine Beeinträchtigung der Transmission des Nährmediums. Diese Absorption bei bestimmten Wellenlängen korreliert mit der antimikrobiellen Wirksamkeit der Oberfläche. Je höher der Onset OD Wert, desto stärker antimikrobiell wirksam ist die Oberfläche.

10

Patentansprüche

1. Verwendung von Glaszusammensetzungen mit antimikrobieller und/oder desinfizierender Wirkung in Materialien zur Zahnrestauration, ausgenommen Implantate, wobei die Glaszusammensetzung die nachfolgenden Komponenten (in Gew.-% auf Oxidbasis) umfasst:

	SiO ₂	0 – 99,5 Gew.-%
	P ₂ O ₅	0 – 80 Gew.-%
	SO ₃	0 – 40 Gew.-%
10	B ₂ O ₃	0 – 80 Gew.-%
	Al ₂ O ₃	0 – 30 Gew.-%
	Li ₂ O	0 – 30 Gew.-%
	Na ₂ O	0 – 40 Gew.-%
	K ₂ O	0 – 30 Gew.-%
15	CaO	0 – 25 Gew.-%
	MgO	0 – 15 Gew.-%
	SrO	0 – 30 Gew.-%
	BaO	0 – 40 Gew.-%
	ZnO	0 – < 15 Gew.-%
20	TiO ₂	0 – 10 Gew.-%
	ZrO ₂	0 – 15 Gew.-%
	CeO ₂	0 – 10 Gew.-%
	Ag ₂ O	0 – 5 Gew.-%
	F	0 – 70 Gew.-%
25	J	0 – 10 Gew.-%
	Fe ₂ O ₃	0 – 5 Gew.-%

und gegebenenfalls Spurenelemente und/oder übliche Läutermittel in gängigen Mengen, wobei die Summe von SiO₂ + P₂O₅ + SO₃ + B₂O₃ + Al₂O₃ größer als 20 Gew.-% und maximal 99,5 Gew.-% und die Summe ZnO + Ag₂O + CuO + GeO₂ + TeO₂ + Cr₂O₃ > 0,01 Gew.-% ist.

2. Verwendung von Glaszusammensetzungen mit antimikrobieller und/oder desinfizierender Wirkung in Materialien zur Zahnrestauration, ausgenommen Implantate, wobei die Glaszusammensetzung die nachfolgenden Komponenten (in Gew.-% auf Oxidbasis) umfasst:

5	SiO ₂	0 – 80 Gew.-%
	P ₂ O ₅	0 – 80 Gew.-%
	SO ₃	0 – 40 Gew.-%
	B ₂ O ₃	0 – 80 Gew.-%
	Al ₂ O ₃	0 – 30 Gew.-%
10	Li ₂ O	0 – 30 Gew.-%
	Na ₂ O	0 – 40 Gew.-%
	K ₂ O	0 – 30 Gew.-%
	CaO	0 – 25 Gew.-%
	MgO	0 – 15 Gew.-%
15	SrO	0 – 30 Gew.-%
	BaO	0 – 40 Gew.-%
	ZnO	5 – < 15 Gew.-%
	Ag ₂ O	0 – 5 Gew.-%
	F	0 – 65 Gew.-%
20	J	0 – 10 Gew.-%
	Fe ₂ O ₃	0 – 5 Gew.-%
	Ag ₂ O	0 – 5 Gew.-%

und gegebenenfalls Spurenelemente und/oder übliche Läutermittel in gängigen Mengen, wobei die Summe von SiO₂ + P₂O₅ + SO₃ + B₂O₃ + Al₂O₃ größer als 20 Gew.-% und maximal 80 Gew.-% ist.

3. Verwendung von Glaszusammensetzungen mit antimikrobieller und/oder desinfizierender Wirkung in Materialien zur Zahnrestauration, ausgenommen Implantate, wobei die Glaszusammensetzung die nachfolgenden Komponenten (in Gew.-% auf Oxidbasis) umfasst:

SiO₂ 0 – 99,5 Gew.-%

35

5	P_2O_5	0 – 80 Gew.-%
	SO_3	0 – 40 Gew.-%
	B_2O_3	0 – 80 Gew.-%
	Al_2O_3	0 – 30 Gew.-%
	Li_2O	0 – 30 Gew.-%
10	Na_2O	0 – 40 Gew.-%
	K_2O	0 – 30 Gew.-%
	CaO	0 – 25 Gew.-%
	MgO	0 – 15 Gew.-%
	SrO	0 – 30 Gew.-%
15	BaO	0 – 40 Gew.-%
	ZnO	0 – < 15 Gew.-%
	Ag_2O	0 – 5 Gew.-%
	F	0 – 65 Gew.-%
	J	0 – 10 Gew.-%
20	Fe_2O_3	0 – 5 Gew.-%
	Ag_2O	0,01 – 5 Gew.-%

und gegebenenfalls Spurenelemente und/oder übliche Läutermittel in gängigen Mengen, wobei die Summe von $SiO_2 + P_2O_5 + SO_3 + B_2O_3 + Al_2O_3 > 20$ Gew.-% und maximal 99,5 Gew.-% ist.

4. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 3 im Bereich der Zahnfüller.

5. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 4, wobei der Zahnfüller ein Material, ausgewählt aus der nachfolgenden Gruppe, ist:
ein Kompositmaterial
ein Glasionomerenzement
ein Compomer.

6. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 5 in Beschichtungs-, Füll- oder Verblendmaterialien für keramische Dentalsuprastrukturen.

7. Verwendung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 6,
dadurch gekennzeichnet, dass
die Glaszusammensetzung ZnO im Bereich 0,25 bis < 15 Gew.-%,
5 bevorzugt 2,5 bis 10 Gew.-% umfasst.
8. Verwendung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 7,
dadurch gekennzeichnet, dass
die Glaszusammensetzung Ag₂O im Bereich 0,01 bis 5 Gew.-%, bevorzugt
10 0,05 bis 2 Gew.-%, besonders bevorzugt 0,5 bis 2 Gew.-% umfasst.
9. Verwendung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 8,
dadurch gekennzeichnet, dass
die Summe BaO + SrO größer 10 Gew.-% ist.
15
10. Ionen-freisetzende Glaszusammensetzung mit antimikrobieller Wirkung zur
Verwendung als Materialien zur Zahnrestauration, insbesondere in
Materialien zur Zahnfüllung, in Kombination mit Materialien zur Zahnfüllung,
insbesondere ausgewählt aus Glasionomeren, Komposite, Compomere,
20 wobei die Glaszusammensetzung
die nachfolgenden Komponenten umfasst (in Gew.-% Oxidbasis):

	P ₂ O ₅	> 66 – 80 Gew.-%
	SO ₃	0 – 40 Gew.-%
25	B ₂ O ₃	0 – 1 Gew.-%
	Al ₂ O ₃	> 6,2 – 10 Gew.-%
	SiO ₂	0 – 10 Gew.-%
	Li ₂ O	0 – 25 Gew.-%
	Na ₂ O	> 9 – 20 Gew.-%
30	CaO	0 – 25 Gew.-%
	MgO	0 – 15 Gew.-%
	SrO	0 – 15 Gew.-%

37

BaO	0 – 15 Gew.-%
ZnO	0 – < 15 Gew.-%
Ag ₂ O	0 – 5 Gew.-%
CuO	0 – 10 Gew.-%
GeO ₂	0 – 10 Gew.-%
TeO ₂	0 – 15 Gew.-%
Cr ₂ O ₃	0 – 10 Gew.-%
J	0 – 10 Gew.-%
F	0 – 3 Gew.-%

wobei die Summe $\text{ZnO} + \text{Ag}_2\text{O} + \text{CuO} + \text{GeO}_2 + \text{TeO}_2 + \text{Cr}_2\text{O}_3 + \text{J} > 0,01$ Gew.-% ist.

11. Ionen-freisetzende Glaszusammensetzung mit antimikrobieller Wirkung zur Verwendung als Materialien zur Zahnrestauration, insbesondere in Materialien zur Zahnfüllung, in Kombination mit Materialien zur Zahnfüllung, insbesondere ausgewählt aus Glasionomeren, Komposite, Compomere umfassen, wobei die Glaszusammensetzung die nachfolgenden Komponenten umfasst (in Gew.-% Oxidbasis):

P ₂ O ₅	> 66 – 80 Gew.-%
SO ₃	0 – 40 Gew.-%
B ₂ O ₃	0 – 1 Gew.-%
Al ₂ O ₃	0 – 3,9 Gew.-%
SiO ₂	0 – 10 Gew.-%
CaO	0 – 25 Gew.-%
MgO	0 – 15 Gew.-%
SrO	0 – 15 Gew.-%
BaO	0 – 15 Gew.-%
ZnO	1 – < 15 Gew.-%
Ag ₂ O	0 – 5 Gew.-%
CuO	0 – 10 Gew.-%

38

	GeO ₂	0 – 10 Gew.-%
	TeO ₂	0 – 15 Gew.-%
	Cr ₂ O ₃	0 – 10 Gew.-%
	J	0 – 10 Gew.-%
5	F	0 – 3 Gew.-%

wobei die Summe ZnO + Ag₂O + CuO + GeO₂ + TeO₂ + Cr₂O₃ + J > 1 Gew.-% ist.

- 10 12. Ionen-freisetzung Glaszusammensetzung mit antimikrobieller Wirkung zur Verwendung als Materialien zur Zahnrestauration, insbesondere in Materialien zur Zahnfüllung, in Kombination mit Materialien zur Zahnfüllung, insbesondere ausgewählt aus Glasionomeren, Komposite, Compomere umfassen, wobei die Glaszusammensetzung
- 15 die nachfolgenden Komponenten umfasst (in Gew.-% Oxidbasis):

	P ₂ O ₅	> 45 – 90 Gew.-%
	B ₂ O ₃	0 – 60 Gew.-%
	SiO ₂	0 – 40 Gew.-%
20	Al ₂ O ₃	0 – 20 Gew.-%
	SO ₃	0 – 30 Gew.-%
	Li ₂ O	0 – 0,1 Gew.-%
	Na ₂ O	0 – 0,1 Gew.-%
	K ₂ O	0 – 0,1 Gew.-%
25	CaO	0 – 40 Gew.-%
	MgO	0 – 40 Gew.-%
	SrO	0 – 15 Gew.-%
	BaO	0 – 40 Gew.-%
	ZnO	0 – < 15 Gew.-%
30	Ag ₂ O	0 – 5 Gew.-%
	CuO	0 – 15 Gew.-%
	Cr ₂ O ₃	0 – 10 Gew.-%

39

	J	0 – 10 Gew.-%
	TeO ₂	0 – 10 Gew.-%
	GeO ₂	0 – 10 Gew.-%
	TiO ₂	0 – 10 Gew.-%
5	ZrO ₂	0 – 10 Gew.-%
	La ₂ O ₃	0 – 10 Gew.-%
	Nb ₂ O ₃	0 – 5 Gew.-%
	CeO ₂	0 – 5 Gew.-%
	Fe ₂ O ₃	0 – 5 Gew.-%
10	WO ₃	0 – 5 Gew.-%
	Bi ₂ O ₃	0 – 5 Gew.-%
	MoO ₃	0 – 5 Gew.-%

15 wobei die Summe ZnO + Ag₂O + CuO + GeO₂ + TeO₂ + Cr₂O₃ + J > 0,001 Gew.-% ist.

13. Ionen-freisetzende Glaszusammensetzung mit antimikrobieller Wirkung zur Verwendung als Materialien zur Zahnrestauration, insbesondere in Materialien zur Zahnfüllung, in Kombination mit Materialien zur Zahnfüllung, insbesondere ausgewählt aus Glasionomeren, Komposite, Compomere, wobei die Glaszusammensetzung die nachfolgenden Komponenten umfasst (in Gew.-% Oxidbasis):

	SiO ₂	40 – 80 Gew.-%
25	B ₂ O ₃	5 – 40 Gew.-%
	Al ₂ O ₃	0 – 10 Gew.-%
	P ₂ O ₅	0 – 30 Gew.-%
	Li ₂ O	0 – 25 Gew.-%
	Na ₂ O	0 – 25 Gew.-%
30	K ₂ O	0 – 25 Gew.-%
	CaO	0 – 25 Gew.-%
	MgO	0 – 15 Gew.-%

40

	SrO	0 – 15 Gew.-%
	BaO	0 – 15 Gew.-%
	ZnO	0 – < 15 Gew.-%
	Ag ₂ O	0 – 5 Gew.-%
5	CuO	0 – 10 Gew.-%
	GeO ₂	0 – 10 Gew.-%
	TeO ₂	0 – 15 Gew.-%
	Cr ₂ O ₃	0 – 10 Gew.-%
	J	0 – 10 Gew.-%
10	F	0 – 10 Gew.-%

wobei die Summe ZnO + Ag₂O + CuO + GeO₂ + TeO₂ + Cr₂O₃ + J zwischen 5 und 70 Gew.-% liegt.

- 15 14. Glaszusammensetzung gemäß einem der Ansprüche 10 bis 13, dadurch gekennzeichnet, dass die Glaszusammensetzung ZnO im Bereich 0,25 bis < 15 Gew.-%, bevorzugt 2,5 bis 10 Gew.-% umfasst.
- 20 15. Glaszusammensetzung gemäß einem der Ansprüche 10 bis 14, dadurch gekennzeichnet, dass die Glaszusammensetzung Ag₂O im Bereich 0,01 bis 5 Gew.-%, bevorzugt 0,05 bis 2 Gew.-%, besonders bevorzugt 0,5 bis 2 Gew.-% umfasst.
- 25 16. Glaszusammensetzung gemäß einem der Ansprüche 10 bis 15, dadurch gekennzeichnet, dass die Glaszusammensetzung BaO und SrO enthält und die Summe BaO + SrO größer 10 Gew.-% ist.
- 30 17. Ionen-freisetzende Glaszusammensetzung gemäß Anspruch 10 bis 16, dadurch gekennzeichnet, dass

in der Glaszusammensetzung mindestens zwei Glasphasen ausgebildet werden.

18. Ionen-freisetzende Glaszusammensetzung gemäß Anspruch 17,
dadurch gekennzeichnet, dass
in der Glaszusammensetzung mindestens zwei Glasphasen
unterschiedliche Zusammensetzungen aufweisen.
19. Ionen-freisetzende Glaszusammensetzung gemäß einem der Ansprüche 17
oder 18,
dadurch gekennzeichnet, dass
die Glaszusammensetzung eine Borosilicatglaszusammensetzung ist.
20. Ionen-freisetzende Glaskeramik mit antimikrobieller Wirkung zur
Verwendung als Materialien zur Zahnrestauration, insbesondere in
Materialien zur Zahnfüllung, in Kombination mit Materialien zur Zahnfüllung,
insbesondere ausgewählt aus Glasionomeren, Komposite, Compomere,
wobei das Ausgangsglas der Glaskeramik
die nachfolgenden Komponenten umfasst (in Gew.-% Oxidbasis):

SiO ₂	20 – 90 Gew.-%
CaO	0 – 45 Gew.-%
Na ₂ O	0 – 40 Gew.-%
P ₂ O ₅	0 – 15 Gew.-%
Ag ₂ O	0 – 5 Gew.-%
ZnO	0 – 20 Gew.-%

wobei die Summe ZnO + Ag₂O + CuO + GeO₂ + TeO₂ + Cr₂O₃ + J größer
0,001 Gew.-% ist.

21. Ionen-freisetzende Glaskeramik nach Anspruch 20,
dadurch gekennzeichnet, dass

die kristallinen Hauptphasen Alkali-Erdalkali-Silicate und/oder Alkali-Silicate und/oder Erdalkali-Silicate umfassen, ausgenommen eine Glaskeramik mit der einzigen kristallinen Hauptphase $1 \text{ Na}_2\text{O} \cdot 2 \text{ CaO} \cdot 3 \text{ SiO}_2$ und der Hauptphase $\text{Na}_4\text{Ca}_3\text{Si}_6\text{O}_{16}(\text{OH}_2)$.

5

22. Verfahren zur Herstellung einer Ionen freisetzenden Glaszusammensetzung

gemäß einem der Ansprüche 17 bis 19,
dadurch gekennzeichnet, dass

10

die mindestens zwei Phasen durch Tempern in einem Temperaturbereich $T_g \leq T \leq T_g + 300^\circ\text{C}$ erhalten werden, wobei T_g die Transformationstemperatur des Glases ist,

23. Verfahren zur Herstellung einer Ionen freisetzenden Glaskeramik gemäß einem der Ansprüche 20 oder 21,

15

dadurch gekennzeichnet, dass
das Ausgangsglas für die Glaskeramik gemahlen wird und daran anschließend eine Keramisierung des pulverförmigen Ausgangsglases erfolgt.

20

24. Verfahren zur Herstellung einer Ionen freisetzenden Glaskeramik gemäß einem der Ansprüche 20 oder 21,

dadurch gekennzeichnet, dass

25

das Ausgangsglas für die Glaskeramik zunächst keramisiert wird und daran anschließend gemahlen wird.

25. Glasionomerezement für Dentalanwendungen, umfassend:

ein Polymer, das freie Carbonsäuregruppen enthält,

eine Ionen-freisetzende Glasionomeren-Glaszusammensetzung

30

sowie eine Ionen-freisetzende antimikrobielle Glaszusammensetzung oder eine Ionen-freisetzende antimikrobielle Glaskeramik gemäß einem der Ansprüche 10 bis 21.

26. Glasionomerzement gemäß Anspruch 25,
dadurch gekennzeichnet, dass
1 – 90 Gew.-% der
5 Gesamtzusammensetzung eine Ionen freisetzende Glas-
/Glaskeramikkzusammensetzung ist, wobei die Ionenfreisetzende
Glaszusammensetzung eine Ionenfreisetzende antimikrobielle
Glaszusammensetzung oder eine Ionenfreisetzende Glaskeramik umfasst
oder eine Mischung aus einer Ionenfreisetzenden
10 Glasionomerenzusammensetzung mit einer Ionenfreisetzenden
antimikrobiellen Glaszusammensetzung oder einer Ionenfreisetzenden
Glaskeramik ist.
27. Glasionomerzement gemäß einem der Ansprüche 25 oder 26,
15 dadurch gekennzeichnet, dass
der Ag_2O Gehalt $> 0,01$ Gew.-% ist.
28. Glasionomerzement gemäß einem der Ansprüche 25 bis 27,
dadurch gekennzeichnet, dass
20 das Verhältnis von antimikrobieller
Glaszusammensetzung/Glasionomerzement und/oder Zahnfüller $> 0,001$
ist.
29. Glasionomerzement gemäß einem der Ansprüche 25 bis 28,
25 dadurch gekennzeichnet, dass
das Verhältnis von antimikrobieller
Glaszusammensetzung/Glasionomerzement und/oder Zahnfüller < 200 ,
bevorzugt kleiner als 100, ganz bevorzugt kleiner als 10 ist.
30. Beschichtungs- oder Verblendungsmaterial für keramische
30 Dentalsuprastrukturen, umfassend

ein Grundmaterial, bevorzugt einen Zahnfüller, insbesondere ausgewählt aus:

einem Kompositmaterial,

einem Glasionomierzement,

einem Compomer,

einen Ionen-freisetzende antimikrobielle Glaszusammensetzung oder eine Ionen-freisetzende Glaskeramik gemäß einem der Ansprüche 10 bis 21.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP2005/005632

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K6/083 A61K6/027 C03C3/066

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K C03C

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, COMPENDEX, INSPEC, BIOSIS, EMBASE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 0 997 132 A (SCHOTT GLAS) 3 May 2000 (2000-05-03) tables 1-3 claims	1-30
X	US 4 358 549 A (RANDKLEV ET AL) 9 November 1982 (1982-11-09) claims 1-8	1-30
X	GB 2 386 121 A (ALAN J * BENNETTS; CHRISTOPHER G * WILDE; ALAN DONALD * WILSON) 10 September 2003 (2003-09-10) table 1 claims	1-30
	----- -/-	

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

° Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"G" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

10 October 2005

Date of mailing of the international search report

26/10/2005

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5618 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Thornton, S

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP2005/005632

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>DATABASE WPI Section Ch, Week 199051 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class D21, AN 1990-380320 XP002345016 & JP 02 275731 A (SOGO SHIKA IRYO KENKYUSH) 9 November 1990 (1990-11-09) abstract</p>	1-30
X	<p>DE 23 47 591 A1 (JENAER GLASWERK SCHOTT & GEN; JENAER GLASWERK SCHOTT & GEN., 6500 MAIN) 3 April 1975 (1975-04-03) table claims</p>	1-30
X	<p>DE 21 59 915 A1 (CORNING GLASS WORKS) 29 June 1972 (1972-06-29) tables I,III claims</p>	1-30
X	<p>WO 03/018498 A (SCHOTT GLAS; CARL-ZEISS-STIFTUNG TRADING AS SCHOTT GLAS; CARL-ZEISS-ST) 6 March 2003 (2003-03-06) cited in the application claims</p>	1-30
A	<p>WO 02/072038 A (SCHOTT GLAS; CARL-ZEISS-STIFTUNG TRADING AS SCHOTT GLAS; CARL-ZEISS-ST) 19 September 2002 (2002-09-19) cited in the application page 10, last paragraph - page 11, paragraph 2 claims</p>	1-30
A	<p>MULLIGAN A M ET AL: "The effect of increasing copper content in phosphate-based glasses on biofilms of Streptococcus sanguis" BIOMATERIALS, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS BV., BARKING, GB, vol. 24, no. 10, May 2003 (2003-05), pages 1797-1807, XP004410238 ISSN: 0142-9612 abstract</p>	1-30
A	<p>BELLANTONE MARIA; WILLIAMS HUW D; HENCH LARRY L: "Broad-spectrum bactericidal activity of Ag20-doped bioactive glass" ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY, vol. 46, no. 6, June 2002 (2002-06), pages 1940-1945, XP008052320 abstract</p> <p style="text-align: center;">-/--</p>	1-30

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP2005/005632

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	BELLANTONE M ; COLEMAN N J ; HENCH LARRY L: "Novel sol-gel derived bioactive glass featuring antibacterial properties" KEY ENGINEERING MATERIALS; 13TH INTERNATIONAL SYMPOSIUM ON CERAMICS IN MEDICINE (BIOCERAMICS) 22-26 NOVEMBER 2000, vol. 192-195, 2001, pages 597-600, XP008052336 Bologna, Italy abstract	1-30
P,X	----- WO 2004/076369 A (SCHOTT GLAS; CARL-ZEISS-STIFTUNG TRADING AS SCHOTT GLAS; CARL-ZEISS-ST) 10 September 2004 (2004-09-10) page 20, line 4 - line 24 claims -----	1-30

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP2005/005632

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0997132	A	03-05-2000	AU 749926 B2	04-07-2002
			AU 5598599 A	04-05-2000
			DE 19849388 A1	04-05-2000
			JP 2000143430 A	23-05-2000
			US 6297181 B1	02-10-2001
US 4358549	A	09-11-1982	NONE	
GB 2386121	A	10-09-2003	NONE	
JP 2275731	A	09-11-1990	NONE	
DE 2347591	A1	03-04-1975	AT 339523 B	25-10-1977
			AT 692374 A	15-02-1977
			CH 605441 A5	29-09-1978
			FR 2244727 A1	18-04-1975
			GB 1440172 A	23-06-1976
			IT 1020727 B	30-12-1977
			JP 998397 C	30-05-1980
			JP 51033117 A	22-03-1976
			JP 54035220 B	01-11-1979
			NL 7412257 A	25-03-1975
			US 3973972 A	10-08-1976
DE 2159915	A1	29-06-1972	ES 397609 A1	01-06-1975
			FR 2116525 A5	13-07-1972
			IT 951601 B	10-07-1973
			US 3728139 A	17-04-1973
WO 03018498	A	06-03-2003	DE 10293767 D2	29-09-2005
			US 2005064193 A1	24-03-2005
WO 02072038	A	19-09-2002	BR 0207947 A	27-07-2004
			CN 1496244 A	12-05-2004
			DE 10111449 A1	26-09-2002
			DE 10290902 D2	15-04-2004
			EP 1365727 A1	03-12-2003
			JP 2004521135 T	15-07-2004
			PL 364494 A1	13-12-2004
			US 2004065228 A1	08-04-2004
WO 2004076369	A	10-09-2004	NONE	

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2005/005632

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 7 A61K6/083 A61K6/027 C03C3/066

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 A61K C03C

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, COMPENDEX, INSPEC, BIOSIS, EMBASE

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	EP 0 997 132 A (SCHOTT GLAS) 3. Mai 2000 (2000-05-03) Tabellen 1-3 Ansprüche	1-30
X	US 4 358 549 A (RANDKLEV ET AL) 9. November 1982 (1982-11-09) Ansprüche 1-8	1-30
X	GB 2 386 121 A (ALAN J * BENNETTS; CHRISTOPHER G * WILDE; ALAN DONALD * WILSON) 10. September 2003 (2003-09-10) Tabelle 1 Ansprüche	1-30
	----- -/-	

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"g" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

10. Oktober 2005

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

26/10/2005

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Thornton, S

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie°	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	<p>DATABASE WPI Section Ch, Week 199051 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class D21, AN 1990-380320 XP002345016 & JP 02 275731 A (SOGO SHIKA IRYO KENKYUSH) 9. November 1990 (1990-11-09) Zusammenfassung</p>	1-30
X	<p>DE 23 47 591 A1 (JENAER GLASWERK SCHOTT & GEN; JENAER GLASWERK SCHOTT & GEN., 6500 MAIN) 3. April 1975 (1975-04-03) Tabelle Ansprüche</p>	1-30
X	<p>DE 21 59 915 A1 (CORNING GLASS WORKS) 29. Juni 1972 (1972-06-29) Tabellen I,III Ansprüche</p>	1-30
X	<p>WO 03/018498 A (SCHOTT GLAS; CARL-ZEISS-STIFTUNG TRADING AS SCHOTT GLAS; CARL-ZEISS-ST) 6. März 2003 (2003-03-06) in der Anmeldung erwähnt Ansprüche</p>	1-30
A	<p>WO 02/072038 A (SCHOTT GLAS; CARL-ZEISS-STIFTUNG TRADING AS SCHOTT GLAS; CARL-ZEISS-ST) 19. September 2002 (2002-09-19) in der Anmeldung erwähnt Seite 10, letzter Absatz - Seite 11, Absatz 2 Ansprüche</p>	1-30
A	<p>MULLIGAN A M ET AL: "The effect of increasing copper content in phosphate-based glasses on biofilms of Streptococcus sanguis" BIOMATERIALS, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS BV., BARKING, GB, Bd. 24, Nr. 10, Mai 2003 (2003-05), Seiten 1797-1807, XP004410238 ISSN: 0142-9612 Zusammenfassung</p>	1-30
A	<p>BELLANTONE MARIA; WILLIAMS HUW D; HENCH LARRY L: "Broad-spectrum bactericidal activity of Ag20-doped bioactive glass" ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY, Bd. 46, Nr. 6, Juni 2002 (2002-06), Seiten 1940-1945, XP008052320 Zusammenfassung</p>	1-30
	-/--	

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie°	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	BELLANTONE M ; COLEMAN N J ; HENCH LARRY L: "Novel sol-gel derived bioactive glass featuring antibacterial properties" KEY ENGINEERING MATERIALS; 13TH INTERNATIONAL SYMPOSIUM ON CERAMICS IN MEDICINE (BIOCERAMICS) 22-26 NOVEMBER 2000, Bd. 192-195, 2001, Seiten 597-600, XP008052336 Bologna, Italy Zusammenfassung	1-30
P,X	----- WO 2004/076369 A (SCHOTT GLAS; CARL-ZEISS-STIFTUNG TRADING AS SCHOTT GLAS; CARL-ZEISS-ST) 10. September 2004 (2004-09-10) Seite 20, Zeile 4 - Zeile 24 Ansprüche -----	1-30

INTERNATIONAL RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2005/005632

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP 0997132	A	03-05-2000	AU 749926 B2	04-07-2002
			AU 5598599 A	04-05-2000
			DE 19849388 A1	04-05-2000
			JP 2000143430 A	23-05-2000
			US 6297181 B1	02-10-2001
US 4358549	A	09-11-1982	KEINE	
GB 2386121	A	10-09-2003	KEINE	
JP 2275731	A	09-11-1990	KEINE	
DE 2347591	A1	03-04-1975	AT 339523 B	25-10-1977
			AT 692374 A	15-02-1977
			CH 605441 A5	29-09-1978
			FR 2244727 A1	18-04-1975
			GB 1440172 A	23-06-1976
			IT 1020727 B	30-12-1977
			JP 998397 C	30-05-1980
			JP 51033117 A	22-03-1976
			JP 54035220 B	01-11-1979
			NL 7412257 A	25-03-1975
			US 3973972 A	10-08-1976
DE 2159915	A1	29-06-1972	ES 397609 A1	01-06-1975
			FR 2116525 A5	13-07-1972
			IT 951601 B	10-07-1973
			US 3728139 A	17-04-1973
WO 03018498	A	06-03-2003	DE 10293767 D2	29-09-2005
			US 2005064193 A1	24-03-2005
WO 02072038	A	19-09-2002	BR 0207947 A	27-07-2004
			CN 1496244 A	12-05-2004
			DE 10111449 A1	26-09-2002
			DE 10290902 D2	15-04-2004
			EP 1365727 A1	03-12-2003
			JP 2004521135 T	15-07-2004
			PL 364494 A1	13-12-2004
			US 2004065228 A1	08-04-2004
WO 2004076369	A	10-09-2004	KEINE	